

## 特 集：心筋梗塞から身を守る 一発作が起こる前と起こってからできること一

## 心筋梗塞と生活習慣病

山 田 博 胤

徳島大学病院循環器内科・超音波センター

(平成23年7月11日受付)(平成23年7月20日受理)

## はじめに

「心筋梗塞」と「狭心症」、これらの心疾患はまとめて「冠動脈疾患」あるいは「虚血性心疾患」とも呼ばれる。すなわち、心筋に血液を灌流する冠動脈に異常が生じることにより心筋の需要を満たす血液を供給できないことが原因で発症する疾患である。その中でも、ある日突然発症して生命を脅かす病態は「急性冠症候群」と呼ばれており、「急性心筋梗塞」や「不安定狭心症」がこれに該当する。これらの多くは、はっきりとした前兆がなく、その発症を未然に予測することは多くの場合極めて困難である。一方で、一旦発症すると、その致死率は非常に高く、心室細動を生じて心停止に至ることもまれではない。

急性心筋梗塞を含む「急性冠症候群」が発症してしまった患者を救命するには、できる限り早急に経皮的再灌流療法が可能な専門施設に搬送し、1秒でも早く梗塞責任冠動脈を再灌流させることが重要である。また、専門病院到着前の初期治療も重要であり、心停止に至った場合には、患者の近くにいた人による応急処置が患者の生死を分けることになる。

このように発症の予測が困難で、致死率の高い急性心筋梗塞であるが、生活習慣病と大きく関係していることが知られており、生活習慣病を改善すれば、その発症リスクが低下することも分かっている。したがって、心筋梗塞による死亡を減らすためには、生活習慣病の早期発見とその治療が重要である。

## 心筋梗塞の発症機序

従来、冠動脈疾患は、動脈硬化(粥状硬化)に伴うプラーク(粥腫)の形成によって冠動脈の内腔が徐々に狭められ、内腔が75%以上狭窄すると労作性狭心症が生じ、

さらにプラークが増大して内腔がほぼ閉塞することにより心筋梗塞が発症すると考えられていた(図1 A→B→C→D)。しかし、ほとんどの急性心筋梗塞が内腔の有意狭窄を伴わない冠動脈病変から発症することが報告され(図2)<sup>1)</sup>、それまでの理論では説明できなくなった。そして、画像診断技術の進歩によりその病態が明らかにされた。すなわち、初期の動脈硬化病変では、血管は外方へ広がり内腔を保とうとしていることが分かってきた(血管リモデリング)<sup>1,2)</sup>。そのため、プラークが存在しても冠動脈造影では、正常あるいは軽度の狭窄と判定されていたのである。急性冠症候群の発症病態は、増大したプラークが破裂したり、びらんが生じ、プラーク内の脂肪が血管内腔へ突出して血小板を中心とした凝固系

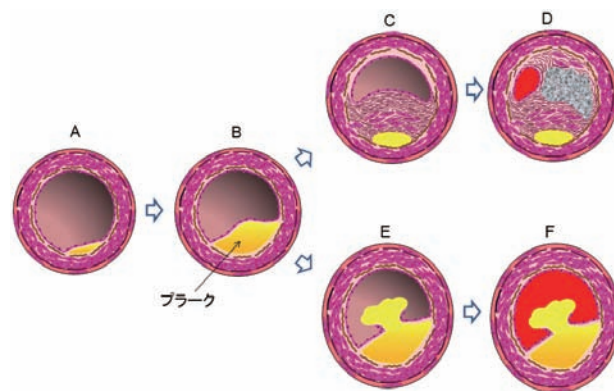


図1 冠動脈における動脈硬化の進展

- 初期の動脈硬化病変は、血管内皮細胞下に脂質成分が蓄積しプラークを形成する。
- 危険因子を持つ例では、次第にプラークが増大する。
- プラークの一部が線維成分で置き換わり、内腔が狭小化している。
- さらに時間が経過すると、プラーク内に石灰化が生じる。狭小化した内腔が血栓で閉塞し、心筋梗塞が生じる。
- 薄い皮膜で覆われたプラークが破綻すると、中の脂質成分が血液に暴露する。
- 血小板を主役とした凝固系が亢進し、血栓が生じて内腔が閉塞し心筋梗塞が発症する。

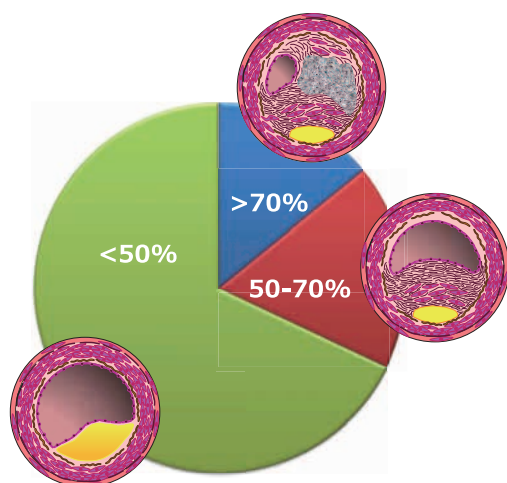


図2 急性心筋梗塞を発症した責任病変の、梗塞発症前の内腔狭小度。  
急性心筋梗塞の半数以上は、50%以下の軽度狭窄病変から発症する。文献<sup>1)</sup>より改変引用。

が活性化されることで、同部位が血栓閉塞してしまうことであることが明らかにされている（図1 A→B→E→F）<sup>3)</sup>。したがって、急性冠症候群の発症を未然に防ぐためには、プラークの形成を予防すること、そして、破綻しそうな不安定プラークを検出し安定化させる必要がある。

冠動脈CT検査などを用いて人の冠動脈における不安定プラークを検出しようとする試みはあるが<sup>4,5)</sup>、そのような画像診断、あるいは血液指標で正確に予測することは困難である。そのため、不安定プラークが形成されるメカニズムを理解し、それを予防するための危険因子を管理することが重要である。

### 生活習慣病と動脈硬化の進展

最近の血管内超音波検査や解剖所見<sup>6)</sup>の報告によると、人の冠動脈は従来考えられていたよりもかなり早期から始まり、無症状のうちに進行することが分かってきた（図3）。また、冠動脈危険因子が重なると、動脈硬化病変が相乗的に重症化する<sup>6)</sup>。

この事実は、フレミングガム研究<sup>7)</sup>や久山町研究<sup>8)</sup>など疫学研究の結果と一致する。すなわち、脂質異常、高血圧、耐糖能異常、喫煙といった危険因子が重なると相乗的に虚血性心疾患の発生頻度が増加することが多くの疫学研究で明らかにされている（図4、5）。この危険因子の多くは、不良な生活習慣が招く生活習慣病であり、

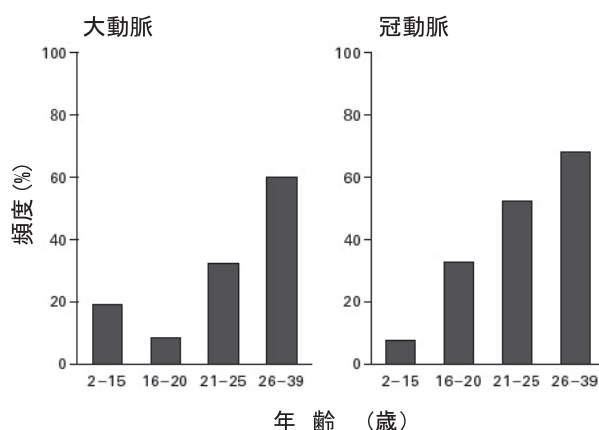


図3 解剖した204例における大動脈および冠動脈の動脈硬化病変の頻度。  
これまで考えられてきたよりも若年例から動脈硬化が発症していることが分かる。文献<sup>6)</sup>より改変引用。

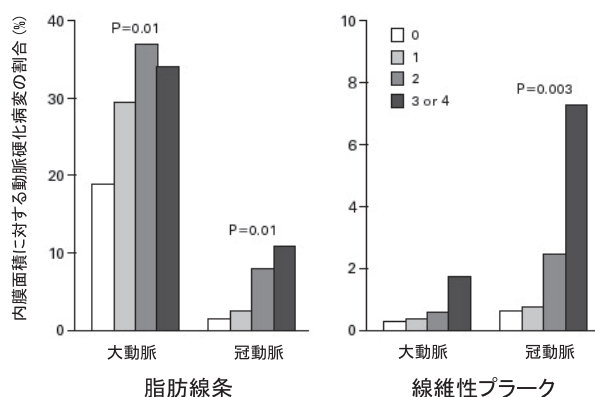


図4 動脈硬化病変の進展における冠危険因子数の影響  
体容積指数、収縮期血圧、血中中性脂肪濃度、LDL コレステロール濃度の上昇を冠危険因子としてその数を算出した。冠危険因子の数が多いほど、病理学的動脈硬化所見（脂肪線条、線維性プラーク）が重症化することが分かる。文献<sup>6)</sup>より改変引用。

生活習慣病を患うと無症状のうちに動脈硬化病変が進行し、それは急性冠症候群の下地を形成する。

### 肥満と心筋梗塞

肥満によってさまざまな病態、たとえば耐糖能異常、脂質異常症、高血圧、痛風、高尿酸血症など生活習慣病が生じる。すなわち、肥満はこれら動脈硬化のリスクの誘因となり、その危険性を増大させる<sup>9)</sup>。そのため、肥満は、あらゆる原因による心血管イベントによる死亡率を上昇させることが知られている（図6）<sup>10)</sup>。Framingham

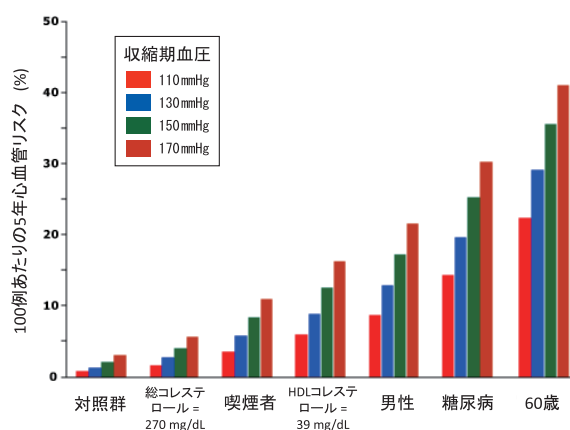


図5 5年間にわたる心血管疾患リスクの集積  
収縮期血圧別(110, 130, 150, 170mmHg)にリスクが増え、心血管疾患の破傷頻度が増加する。右のグラフほど危険因子の集積数が多く、たとえば糖尿病のグラフは、総コレステロール270mg/dL、喫煙、HDLコレステロールが39mg/dL、男性、糖尿病をすべて持つ例を表している。文献<sup>20)</sup>より改変引用。

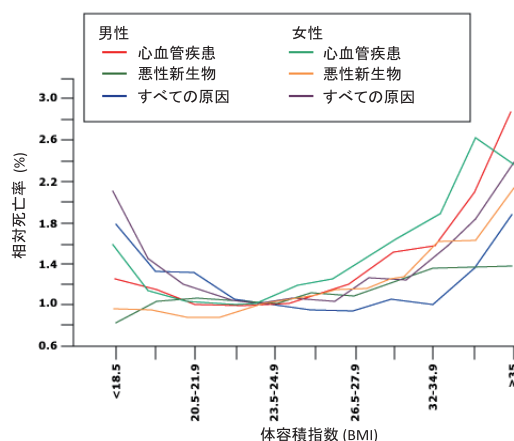


図6 肥満と死亡率の関係  
非喫煙、既往歴のない1万例を対象とした14年間の前向き研究において、すべての原因、心血管疾患による死亡率は体積指数(BMI)が大きいほど増加し、BMI $\geq$ 35で最大であった。文献<sup>10)</sup>より改変引用。

Offspring 研究における4780例の成人の解析では、肥満は他の危険因子を補正しても冠動脈疾患や脳血管疾患発症の有意な予測因子であった<sup>11)</sup>。

## 高血圧と心筋梗塞

高血圧は、わが国で最も患者数が多い生活習慣病である。日本人の3人に一人は高血圧と言われている。高血

圧は、すべての年代において性別に関係なく、冠動脈疾患の主要危険因子となる<sup>12)</sup>。世界52カ国で行われたINTERHEART 研究では、高血圧がなければ初回心筋梗塞患者の18%が回避できると報告されている<sup>13)</sup>。わが国でも、国民の平均値として収縮期血圧が2 mmHg 低下すれば、虚血性心疾患の罹患率が約5%，脳卒中では約6%減少すると推計されており、減塩を含めた国民の血圧低下を促す環境の整備が求められている。

## 糖尿病と心筋梗塞

耐糖尿異常、高インスリン血症、血糖の上昇は、動脈硬化性心血管疾患と密接に関連している<sup>14-16)</sup>。13000以上を対象としたCopenhagen Heart 研究では、2型糖尿病は心筋梗塞や脳卒中の相対危険率を2～3倍増加させ、死亡率を2倍増加させた<sup>17)</sup>。また、急性心筋梗塞に罹患した多くの患者が、実は糖尿病を罹患していたとの報告もある<sup>18)</sup>。冠動脈疾患で入院する患者の3分の2以上が糖尿病もしくは、対糖能異常を持つといわれている。INTERHEART 研究では、糖尿病がなければ初回心筋梗塞患者の10%が回避できると報告された<sup>13)</sup>。このように糖尿病は、冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、それ以外の危険因子である高血圧、脂質異常、肥満などと比べて最も重みが大い。

## 脂質異常と心筋梗塞

脂質異常と虚血性心疾患との関連性については多くの報告がある。血漿総コレステロール濃度(図7)あるいは

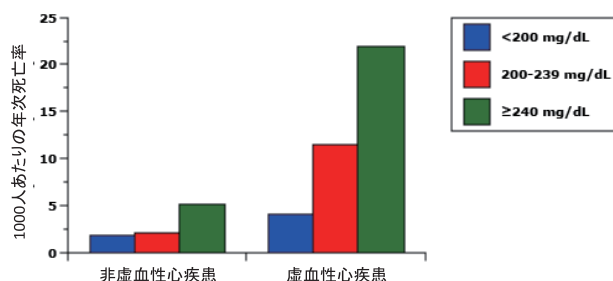


図7 血漿コレステロールと心血管死亡の関係  
血漿コレステロール濃度と10年間の心血管死亡率を虚血性心疾患と非虚血性心疾患で比較した。いずれにおいても、血中コレステロール濃度が高いほど死亡率が高くなるが、虚血性心疾患例ではその傾向が強調されている。文献<sup>21)</sup>より改変引用。

は LDL コレステロール濃度の上昇, HDL コレステロール低値, 高中性脂肪血症, リポプロテイン (a) 高値, 酸化 LDL コレステロール高値など, さまざまな脂質異常が虚血性心疾患の危険因子となる。

2007年に日本動脈硬化学会から発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では, LDL コレステロール 140mg/dL 以上, HDL コレステロール 40mg/dL 以下, 高トリグリセライド 150mg/dL 未満が脂質異常症の診断基準 (空腹時採血) として採用されている。これは, 多くの大規模臨床試験において, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を投与して LDL コレステロール値を低下させることで, 冠動脈疾患の発症率, 死亡率を低下させることが一次予防および二次予防においても証明されたことを背景としている。

スタチンの心血管イベント発症抑制効果には, 本薬が LDL コレステロール値を低下させるだけでなく, 脂質低下効果以外の多面的 (プレイオトロピック) 薬理作用を持つことが注目されている。その効果としては, 血管内皮機能の改善, 炎症反応の抑制, 動脈硬化プラークの安定化, 亢進した凝固能の改善などが提唱されている。

#### メタボリックシンドロームと心筋梗塞

肥満, 高血圧, 対糖能異常そして脂質異常症は一人の患者において同時に発症することが少なくなく, このような危険因子が集積した状態はメタボリックシンドロームとして知られている。メタボリックシンドロームの患者は, それぞれの因子が軽症であっても, 虚血性心疾患を発症する危険性が極めて高いといわれている。その基盤には過食や運動不足などの不良な生活習慣が存在している。虚血性心疾患を発症するリスクを軽減するためには, 一つ一つの危険因子の存在を早く発見して, 薬剤を用いて厳格にコントロールすることが重要である。しかしながら, 薬物に頼るだけでなく, 不良な生活習慣を改善させることが不可欠である。

疾患を予防する生活習慣としては, 米国の医学者であるプレスローが示した 7 つの健康習慣が有名である<sup>19)</sup>。彼らの報告では, 健康主管として次に挙げる 7 つの要素を選び, それを実施している数が多い人ほど疾患の罹患が少なく寿命も長かったことを明らかにした。

- ①適切な睡眠時間
- ②喫煙をしない
- ③適正体重を維持する

- ④過度の飲酒をしない
- ⑤定期的にかなり激しい運動をする
- ⑥朝食を毎日食べる
- ⑦間食をしない

この報告は 30 年前の米国人のデータを基にしていることから, 現在の日本人にそのまま当てはめることは多少無理があるかもしれないが, 肉体的にも精神的にも“健康的”な生活を心がけることが, 生活習慣病を予防し, ひいては, 心筋梗塞の発症リスクを軽減することに異論はないであろう。

#### 文 献

- 1) Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657-671, 1995
- 2) Libby, P.: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **104**: 365-372, 2001
- 3) Kisanuki, A., Asada, Y., Sato, Y., Marutsuka, K., *et al.*: Coronary atherosclerosis in youths in kyushu island, japan: Histological findings and stenosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, **6**: 55-59, 2000
- 4) Wykrzykowska, J., Lehman, S., Williams, G., Parker, J. A., *et al.*: Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18f-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J. Nucl. Med.*, **50**: 563-568, 2009
- 5) Sarno, G., Vanhoenacker, P., Decramer, I., Schuijff, J. D., *et al.*: Characterisation of the “vulnerable” coronary plaque by multi-detector computed tomography: A correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *Euro-Intervention*, **4**: 318-323, 2008
- 6) Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., 3rd, *et al.*: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The bogalusa heart study. *N. Engl. J. Med.*, **338**: 1650-1656, 1998
- 7) Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the framingham study. *Ann. Intern. Med.*, **90**: 85-91, 1979

- 8) Ninomiya, T., Kubo, M., Doi, Y., Yonemoto, K., *et al.* : Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population : The hisayama study. *Stroke*, **38** : 2063-2069, 2007
- 9) Hung, J., Whitford, E. G., Parsons, R. W., Hillman, D. R. : Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, **336** : 261-264, 1990
- 10) Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., *et al.* : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. Adults. *N. Engl. J. Med.*, **341** : 1097-1105, 1999
- 11) Wilson, P. W., Bozeman, S. R., Burton, T. M., Hoaglin, D. C., *et al.* : Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*, **118** : 124-130, 2008
- 12) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., *et al.* : The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure : The JNC 7 report. *JAMA*, **289** : 2560-2572, 2003
- 13) Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., *et al.* : Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : Case-control study. *Lancet*, **364** : 937-952, 2004
- 14) Kannel, W. B., McGee, D. L. : Diabetes and cardiovascular risk factors : The Framingham study. *Circulation*, **59** : 8-13, 1979
- 15) Kannel, W. B., McGee, D. L. : Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease : The Framingham study. *Diabetes Care*, **2** : 120-126, 1979
- 16) Gerstein, H. C., Pais, P., Pogue, J., Yusuf, S. : Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction : A case-control study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **33** : 612-619, 1999
- 17) Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J. S., Vestergaard, H. : The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death : A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.*, **164** : 1422-1426, 2004
- 18) Norhammar, A., Tenerz, A., Nilsson, G., Hamsten, A., *et al.* : Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus : A prospective study. *Lancet*, **359** : 2140-2144, 2002
- 19) Belloc, N. B., Breslow, L. : Relationship of physical health status and health practices. *Prev. Med.*, **1** : 409-421, 1972
- 20) Jackson, R., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Milne, R. J., *et al.* : Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*, **365** : 434-441, 2005
- 21) Pekkanen, J., Linn, S., Heiss, G., Suchindran, C. M., *et al.* : Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, **322** : 1700-1707, 1990

## *Relationship between lifestyle associated disease and myocardial infarction*

*Hirotsugu Yamada*

*Department of Cardiovascular Medicine and Ultrasound Diagnostic Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Acute myocardial infarction and angina pectoris are both called as ischemic coronary disease or coronary artery disease which is defined as a clinical or pathologic event caused by myocardial ischemia. Recent observations have highlighted the potential role of life associated disease in acute disease onset and prognosis of coronary artery disease. Plaque disruption and thrombosis frequently occurs at the site of a previously mild stenosis, suggesting that the transformation from a stable to unstable plaque occurs acutely. Many of the important risk factors for cardiovascular disease are modifiable by specific preventive measures. These included smoking, obesity, dyslipidemia, hypertension, diabetes and so on. To prevent acute onset of coronary artery disease, it is important to find these risk factor and treat them earlier. In addition to the medical treatment, however, improvement of inappropriate lifestyles is essential.

Key words : myocardial infarction, ischemic coronary disease, coronary artery disease, life associated disease, obesity